

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. April 2004 (29.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/034930 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61F 2/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2003/003395

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. Oktober 2003 (13.10.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 47 689.6 12. Oktober 2002 (12.10.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **UROPLANT GMBH** [DE/DE]; Am Verladeplatz 4,
67269 Grünstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **RAHE, Martin**

[DE/DE]; Drosselweg 67, D-32609 Hüllhorst (DE).
MAIER, Rudi [DE/DE]; Rosenstrasse 19, 72829
Engstingen (DE). **WAGENER, Michael** [DE/DE];
Friedrich-Missler-Str. 41, 28211 Bremen (DE).
GLOCKER, Raymond [DE/DE]; Fuggerstrasse 13,
48165 Münster (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): JP, US.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

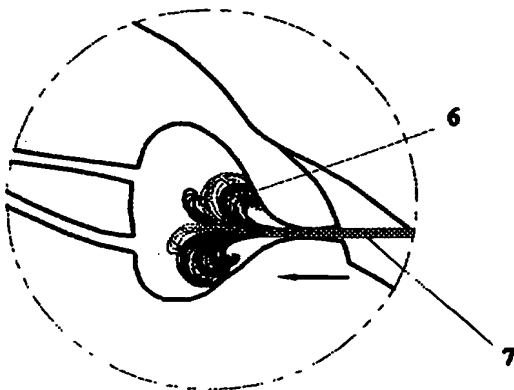
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.*

(54) Title: **BLADDER IMPLANT**

(54) Bezeichnung: **IMPLANTAT IN DER HARNBLASE**



(57) **Abstract:** Certain infections, in particular urinary tract infections, constitute an important health problem which can be very costly, on account of resistance levels to antibiotics which are dangerously increasing. Researches indicate, according to a conservative estimate, that 5 to 6 millions of patients in Europe are at high risk of an increase of urinary tract infection. Said infections, in particular chronic infections, involve high treatment costs, accompanied by the inconvenience of oral delivery medication which affects the entire system. The invention aims at preventing occurrence of infections, by means of a silver-doped bladder implant, by eliminating at the entry of the bladder, the germs arriving at 95 % through the urethra into the bladder. Said method not only prevents the occurrence of infection over a period of several months, but enables also treatment of an existing infection. The solution of the invention provides the advantages of eliminating the use of antibiotics and preventing the occurrence of resistant bacterial strains.

(57) **Zusammenfassung:** Infektionen insbesondere Harnwegsinfekte sind aufgrund beängstigend zunehmender Resistenzen gegenüber Antibiotika ein gesundheitliches und auch enorme Kosten verursachendes Problem. Untersuchungen ergeben bei vorsichtiger Einschätzung 5-6 Millionen Patienten in Europa, die durch das Risiko einer aufsteigenden Harnwegsinfektion akut gefährdet sind. Insbesondere bei chronischen Infektionen werden mit einem enormen Behandlungsaufwand und die Nachteile einer oralen Medikation, die den gesamten Organismus belasten, Infekte behandelt. Die neue Innovationsidee, mit Hilfe eines silberdotierten Harnblasenimplantats Infektionen zu verhindern, zielt darauf ab, Keime, die zu 95% über die Harnröhre in den Blasenraum gelangen, schon im Eingangsbereich der Harnblase auszuschalten. Mit einem solchen Verfahren kann nicht nur über einem Zeitraum von vielen Monaten eine Infektion verhindert, sondern darüber hinaus auch eine bestehende behandelt werden. Der ausschlaggebende Vorteil der erfindungsgemässen Lösung ist jedoch die Tatsache, dass keine Antibiotika mehr eingesetzt werden müssen, also keine resistenten Bakterienstämme mehr entstehen können.

WO 2004/034930 A2

Patentanmeldung:**Implantat in der Harnblase**

Harnblaseninfekte sind für viele Patientengruppen ein ständig wiederkehrendes Problem. Die Ursache für Infektionen der menschlichen Blase liegt in der Regel in der Einwanderung von Bakterien über die Harnröhre in den Blasenraum. Die Harnblase selbst ist gegenüber Keimen relativ unempfindlich. Das enorme Problem bei Harnblaseninfektionen liegt in dem Risiko des Aufsteigens der Infektion über den Harnleiter in die Niere begründet.

Besonders groß ist diese Problemlage bei inkontinenten und älteren Personen, sowie bei traumatischen Veränderungen des zentralen Nervensystems, die zudem noch mit Blasenentleerungsstörungen einhergehen. In vielen Fällen führen diese Konstellationen zu chronischen Harnwegsinfekten, die in der Regel eine Dauermedikamentation erforderlich macht, die wiederum zu fortschreitenden Antibiotikaresistenzen und schließlich zu Nierenproblemen führen.

Infektionen der ableitenden Harnwege und harnverarbeitenden Organe stellen nicht nur durch Dauermedikamentation und lange Klinikaufenthalte einen außergewöhnlich hohen Kostenfaktor dar, sie sind auch darüber hinaus äußerst lebensbedrohlich. Mindestens reduzieren sie erheblich die Lebensqualität, insbesondere dann, wenn Nierenschädigungen zur Dialyse, bzw. zur Implantierung einer Spenderniere führen.

Die ständige Zunahme von Medikamenten auf dem Markt, die speziell für Harnwegsinfektionen entwickelt werden, ist ein eindeutiges Indiz dafür, dass hiervon eine sehr große Gefährdung ausgeht.

Die erfindungsgemäße Aufgabe zielt darauf ab, das Infektionsrisiko schon im Vorfeld zu beschränken, indem die über die Harnröhre - sh. Zeichnung Pos. (4) - eingewanderten Infektionskeime direkt im Eingangsbereich der Harnblase (3) ausgeschaltet werden.

Der enorme Behandlungsaufwand und die Nachteile einer prophylaktischen oralen Dauereinnahme von Medikamenten, die insbesondere bei langfristiger Medikation den gesamten Organismus belasten, werden dadurch in erheblicher Größenordnung gesenkt. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass beim üblichen Einsatz von Antibiotika in vielen Fällen mit hohen Überdosen therapiert werden muss, da die Wirksubstanzen in sehr unterschiedlichem Ausmaß im Urin ausgeschieden werden, also nicht dort in vollem Umfang hingelangen, wo sie eigentlich wirken sollen.

Der ausschlaggebende Vorteil der erfindungsgemäßen Lösung ist jedoch die Tatsache, dass keine Antibiotika mehr eingesetzt werden müssen, also keine resistenten Bakterienstämme mehr entstehen können.

Der Patient wird von Harnwegsinfekten freigehalten, und die Behandlungskosten sehr erheblich gesenkt. Durch Reduzierung des Resistenzzüchtungsrisikos erhält man sich weiterhin in erhöhtem Ausmaß eine therapeutische Reserve.

Die Grundüberlegung der Erfindung geht also dahin, den Transport der Keime zu den Harnleitern (2) direkt in der Harnblase zu unterbrechen. Dadurch lässt sich schon im Vorfeld eine aufsteigende Harnwegsinfektion verhindern, ohne zum einen mit einem Medikament über die normalen Wege des Blutkreislaufes zu behandeln oder zum anderen durch Spülung der Blase mit Hilfe eines Katheters die Keime zu entfernen. Ein weiterer Aspekt, der bei den traditionellen Methoden der Behandlung von Harnwegsinfektionen gesehen werden muss, ist der Umstand,

dass erst nach der Diagnose der Keime eine Behandlung erfolgen kann. In den meisten Fällen fehlt es an dieser Stelle an einer prophylaktischen Früherkennung.

Ein Transplantat, das in der Blase deponiert, Keime ausschaltet, kann nicht nur über einen längeren Zeitraum eine Infektion verhindern, sondern ist darüber hinaus geeignet, auch einen bestehenden Infekt zu behandeln.

Realisierung des intravesikalen Implantats - Vorbedingungen - :

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen Wirkstoffträger mit speziellen Eigenschaften mit einem geeigneten Wirkstoff zusammenzubringen, das als Transplantat, notwendigerweise in einer fadenförmigen Geometrie (12), über die Harnröhre mit einer ausreichenden Depot-Kapazität in den Blasenraum eingebracht werden kann.

Im Blasenraum selbst soll das Transplantat durch die höhere dort vorherrschende Temperatur von seiner anfänglichen gestreckten Formgebung sich so verändern, dass es nicht mehr ausgespült wird, d.h. in der Harnblase verbleibt.

Damit durch Kontraktionen der Blase keine mechanischen Reizungen von Blasendach und -Vorderwand auftreten, muss das Transplantat äußerst flexibel und weich sein.

Bei spastischen Harn-Blasen wird es unter Umständen notwendig sein, die Kontraktionen der spezifischen Muskeln durch Injektion von Botulinumtoxin zu unterbinden.

Weitere Bedingungen die an das Transplantat zu stellen sind, ist eine absolute Harndurchlässigkeit, sowie die Notwendigkeit, dass keine chemischen oder sonstigen Beeinträchtigungen der Blasen-Peripherie entstehen. Außerdem ist es wichtig, dass die Wirksamkeit lange vorhält - z.B. 6 bis 12 Monate -, und wenn möglich dessen Ende dem Patienten angezeigt wird (z. B. Farbstoff).

Eine zusätzliche entscheidende Forderung ist außerdem, dass das Transplantat, zu jedem Zeitpunkt und auf einfache Weise wieder entfernt werden kann.

Also alles in allem eine Vielzahl von Eigenschaften, die u.a. durch Memory-Kunststoffe, die zur Zeit von einigen Firmen offeriert werden, realisiert werden können.

Realisierung des intravesikalen Implantats -Lösung der Aufgabe - :

Gelöst wird die erfindungsgemäße Aufgabe durch den Einsatz eines entsprechenden Kunststoffpolymers mit den besagten Memoryeigenschaften, das die zuvor genannten Bedingungen erfüllt, und als Matrix mit einem geeigneten keimtötenden Biozid wie z.B. Nanosilber oder Magnesiumoxid-Nanopartikel ausgestattet ist.

Der Wirkstoffträger - Memorypolymer -:

Geplant ist in diesem Zusammenhang der Einsatz sogenannter Formgedächtnis-Kunststoffe, die u.a. von der mnemoscience GmbH in Aachen entwickelt werden.

Diese Materialien sind in der Lage, bei Verformung eine vorher programmierte Form zu speichern und sie später durch Anwendung eines Stimulus, wie beispielsweise Temperatur, selbständig und formgenau wiederherzustellen. Die Geschwindigkeit des Prozesses ist einstellbar.

Das Ausführungsbeispiel der Katheterform (12) des Transplantats Fig.5 soll es ermöglichen, dass das Kunststoffpolymer lang gestreckt mit Hilfe eines Gleitmittels direkt in den Blasenraum eingeführt werden kann.

Die Memoryeigenschaften des Polymerfadens (12) führt dazu, dass durch die Temperatur - Veränderung sich der Faden wie ein Knäuel (grafisch nicht dargestellt) aufwickelt, oder sich in vielen, äußerst dünnen Fäden wie ein Wattebausch (6) zerlegt, so dass er nicht mehr durch den Blasenausgang (4) ausgespült werden kann und auf lange Zeit in der Blase verbleibt.

Eine weitere Variante rel. großvolumige Transplantate durch die Harnröhre in die Blase zu bekommen, ist die Möglichkeit, den Kunststoff zu schäumen. In einem komprimierten Zustand (10) - Temperaturzustand 1 - kann das Transplantat minimalinvasiv über einen Katheter in die Harn-Blase eingeführt werden. Durch das Aufheizen auf Körpertemperatur erinnert sich der Kunststoff an seine Ursprungsform und nimmt sein programmiertes Volumen bzw. Form (9) und damit seine benötigte große Oberfläche ein.

Die aufgezeigten Formen der Transplantate, die nur beispielhaft für viele Möglichkeiten sind, gewährleisten eine ausreichende Anpassungsflexibilität an die häufigen Volumen - Veränderungen der Harnblase, und die erforderliche Durchlässigkeit für den Urin. Weiterhin muss grundsätzlich gewährleistet sein, dass trotz des Implantats ein intermittierender Katheterismus möglich bleibt.

Weitere Eigenschaften, die das Polymer für den geplanten Zweck auszeichnet, ist die Möglichkeit, dass durch eine spezielle Programmierungstechnologie festgelegt werden kann, ob das Implantat bioabbaubar oder biostabil sein soll. Überdies kann der Kunststoff auch so eingestellt werden, dass er sich im pH-sauren Bereich auflöst, oder auch enzymatisch zersetzt.

Der Wirkstoff:

Metallisches Silber, Magnesiumoxid oder entsprechende Substanzen in Form von Kolloiden bzw. Nanopartikeln, die als Additive in Memory-Kunststoffpolymere eingearbeitet werden, bilden die Grundlage der desinfizierenden Eigenschaften des Implantats.

Die Einzigartigkeit der Eigenschaften des "Nanosilbers", das für den angestrebten Zweck besonders geeignet erscheint, ist zunächst zu bevorzugen.

Studien belegen, dass nanopartikuläres Silber Fig.4 (5) in bestimmten Polymeren bereits in sehr niedrigen Konzentrationen (50 bis 1000 ppm) antimikrobiell und fungizid wirkt, ohne dabei gesundheitsschädigende Wirkungen zu zeigen.

Für eine sensible Anwendung wie die als intravesikales Implantat sprechen die optimalen Eigenschaften des nano-Silbers für den Einsatz als Biozid.

Im Detail betrachtet, wirken die aus dem fein verteiltem Silber freigesetzten Silberionen auf drei verschiedene Arten auf Mikroben:

Zum ersten blockieren die von den Mikroorganismen verstoffwechselten Silberionen den Energiestoffwechsel der Keime durch Ausschaltung der dafür benötigten schwefelhaltigen Enzyme.

Zum zweiten werden Silberionen über dieselben Kanäle wie die essentiellen Kalziumionen in den Zellen verteilt. In der Zelle selbst setzen Ag-Ionen einen Stoppcode an die DNA und verhindern so die Reproduktion der Mikroben.

Der dritte Effekt, der durch Compoundierung von Trägermaterialien mit nanopartikulärem Silber entsteht, ist der Sachverhalt, dass die bakterielle Adhäsion an hydrophilen Oberflächen erheblich verringert wird. Die Keime besiedeln den Gegenstand nicht mehr, wodurch zunächst die potentielle Inkrustation des Transplantats vermieden wird.

Die optimale Eignung der nano-Ag-Technologie für den erfindungsgemäßen Zweck beruht aus chemischer Sicht aus der Bereitstellung eines sehr großen Reservoirs an wirksamen Silberionen ohne Überschüsse und in einer unbedenklichen Konzentration. Es entstehen faktisch nur dann Silberionen, wenn bakterielle Stoffwechselprodukte mit dem metallischen Silber in Berührung kommen.

Die Regulierung der Ionenabgabe erfolgt über einen komplexen Regelkreis, in dem die primären Stellgrößen, die Löslichkeit der oberflächlich gebildeten Silbersalze, die Benetzung des Matrixpolymers, das eine ausreichende Größe haben muss, und die Korrosion des metallischen Silbers ausschlaggebend ist. Dieser Regelkreis sorgt dafür, dass bei ausreichender Kontaktfläche metallischen Silbers kontrolliert nur so viel Silberionen freisetzt, wie für die Neubildung der anstehenden Silberverbindungen benötigt werden. Diese wiederum sind von der jeweiligen chemischen Umgebung abhängig. Konkret: wenn viele Keime vorhanden sind, wird relativ viel Silber verstoffwechselt. Sind keine Keime vorhanden, wird auch kein Silber verbraucht.

Durch dieses streng kontrollierte System werden hohe Silberionen-Konzentrationen vermieden, wodurch die keimtötende Langzeit-Wirkung realisiert wird.

Da sich das Implantat zwar nur geringfügig, aber schließlich doch verbraucht, weil Silberionen kontinuierlich als Salz der bakteriellen Stoffwechselprodukte durch den Harn ausgeschwemmt werden, ist davon auszugehen, dass es nach einiger Zeit nicht mehr ausreichend Silberionen abgeben kann und ersetzt werden muss.

In diesem beispielhaften Fall ist es erforderlich, dass der Wirkstoffträger z.B. durch Einnahme eines Medikaments oder durch eine Blasenspülung mit einem geeigneten Wirkstoff (pH-Veränderung, Enzym etc.) aufgelöst und somit entfernt werden kann, um eine instrumentelle Entfernung zu umgehen.

Zeichenerklärung:**Implantat in der Harnblase - Zeichnung-1 -**

1. Niere
2. Harnleiter
3. Harnblase
4. Harnröhre
5. Einlagerungen (nano-Silber)
6. Implantat (Faserstruktur)
7. Implantat wird eingeführt
8. Implantat ist vollständig eingeführt
9. Implantate großvolumig geschäumt (Temperatur > 35 °C)
10. Implantat im komprimiertem Zustand (Temperatur < 21 °C)
11. Implantatfaser (stark vergrößert)
12. Katheter- bzw. Fadenform z.B. 30 cm lang und 4mm Ø
13. Adaption (lösbar)
14. Platzierungskatheter zum Einführen des Implantatendes

Patentansprüche:**1. Implantat in der Harnblase**

dadurch gekennzeichnet, dass ein Wirkstoff, dessen Eigenschaften Keime abtöten bzw. unwirksam machen kann, in einem speziellen Wirkstoffträger als Implantat in die Harnblase verbracht wird.

2. Implantat nach Anspruch 1

dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff aus Partikel in kolloidaler Form insbesondere in relativ gleichförmiger nano-Größe zum Beispiel nano-Silber oder einer anderen entsprechenden Substanz besteht.

3. Implantat nach Anspruch 2

dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Silber im nanoporösen Zustand in einer Konzentration von z.B. 0,1 - 2 Gew.% Ag in den Wirkstoffträger eingebracht wird.

4. Implantat nach Anspruch 2

dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Silber im nanodispersen Zustand in einer Konzentration von z.B. 0,01 - 0,1 Gew.% Ag in den Wirkstoffträger eingebracht wird.

5. Implantat nach einem oder beiden der Ansprüche 3 und 4

dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Silber gemischt sowohl im nanoporösen als auch nanodispersen Zustand in geeigneten Verhältnissen in den Wirkstoffträger eingebracht werden.

6. Implantat nach Anspruch 1

dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff z.B. ein Antiseptikum, Antibiotikum, oder ein anderes geeignetes Biozid an dem Wirkstoffträger als Matrix chemisch gebunden ist.

7. Implantat nach den Ansprüchen 1 bis 6

dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoffträger z.B. ein Polymer ist, das z.B. mit Formgedächtniseigenschaften ausgestattet ist oder durch Flüssigkeitsaufnahme, Temperaturveränderung oder einen anderen Stimulus, im Blasenraum, eine, für den Zweck geeignete Form erhält.

8. Implantat nach Anspruch 7

dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoffträger durch Veränderung des pH-Wertes, und/oder durch die Gegenwart von Enzymen oder einem anderen Stimulus sich auflöst, zersetzt bzw. in eine Form gebracht wird, dass er mit dem Wirkstoff durch die Harnröhre ausgespült werden kann.

9. Implantat nach Anspruch 8

dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoffträger selbst bioabbaubar ist, wobei die Dauer des Abbaus in den Eigenschaften des Wirkstoffträgers und dessen Aufbau festgelegt wird.

10. Implantat nach Anspruch 9

dadurch gekennzeichnet, dass das Implantat lang gestreckt z.B. 30 cm und 4 mm im Durchmesser direkt oder mit Hilfe eines Katheters oder einer anderen geeigneten Vorrichtung durch die Harnröhre oder suprapubisch in den Blasenraum geschoben wird.

11. Implantat nach Anspruch 10

dadurch gekennzeichnet, dass der lang gestreckte Wirkstoffträger aus vielen einzelnen dünneren Fäden zusammengesetzt ist.

12. Implantat nach Anspruch 11

dadurch gekennzeichnet, dass durch die Formgedächtniseigenschaften des Wirkstoffträgermaterials und der veränderten Temperatur im Blasenraum z.B. ein Knäuel oder ein Bausch gebildet wird, das nicht mehr durch den Blasenausgang ausgespült werden kann.

13. Implantat nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10

dadurch gekennzeichnet, dass der lang gestreckte Wirkstoffträger aus einem geschäumten Material in einem Stück oder kürzeren Einzelstücken hergestellt ist, wobei bei der Fertigung die Schaumstruktur durch einen Kompressionsvorgang zusammengepresst wurde, wodurch das Volumen bzw. der Querschnitt in diesem Zustand relativ gering ist.

14. Implantat nach Anspruch 13

dadurch gekennzeichnet, dass der gepresste Wirkstoffträgerschaum aufgrund seiner Formgedächtniseigenschaften und der erhöhten Umgebungstemperatur im Blasenraum seine vorherige Schaumstruktur zurückerhält d.h. ein relativ großes Volumen einnimmt.

15. Implantat nach Anspruch 14

dadurch gekennzeichnet, dass der Implantatkörper aufgrund seiner Formgedächtniseigenschaften im Blasenraum eine Form einnimmt, die einerseits ein Ausspülen des Implantats ausschließt und andererseits den Blasenausgang harndurchlässig hält.

16. Implantat nach einem oder mehreren der Ansprüche 13 bis 15

dadurch gekennzeichnet, dass der gepresste Implantatkörper mit einer wasserlöslichen, mechanisch festen Hülle umgeben ist, die ihn in der dünnen komprimierten Form fixiert.

17. Implantat nach Anspruch 16

dadurch gekennzeichnet, dass der Implantatkörper durch das Weglösen der mechanisch festen Hülle durch seine Elastizität und/oder durch einen Quellvorgang im Blasenraum seine Form gemäß der Ansprüche 14 und 15 erhält.

18. Implantat nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17

dadurch gekennzeichnet, dass an dem Implantatkörper ein Endstück angedockt ist, das mit einer lösbaren Verbindung zum Wirkstoffträger ausgestattet nach Einführen des Implantates wieder heraus gezogen wird.

19. Implantat nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17

dadurch gekennzeichnet, dass das Blasenimplantat mit einem Dauerkatheter verbunden ist.

Fig. 5

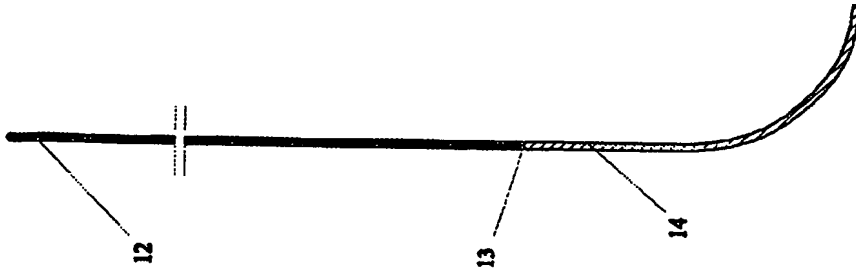


Fig. 4

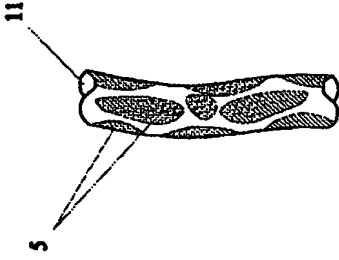


Fig. 6



Fig. 7



Fig. 1

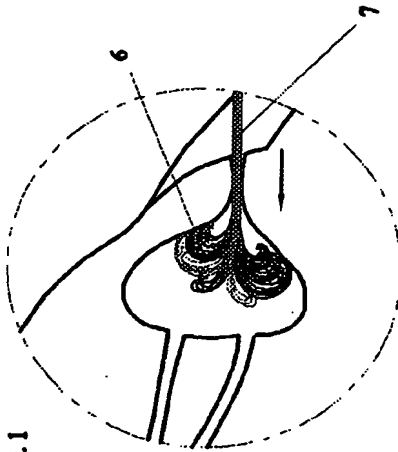


Fig. 2

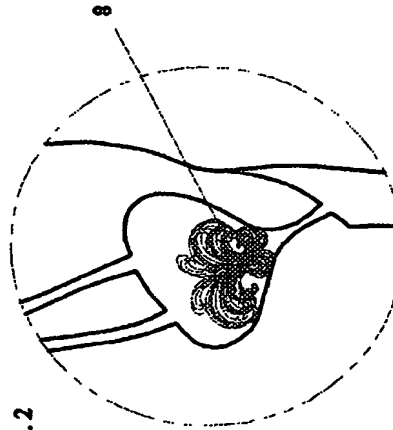


Fig. 3

